



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

#### Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

#### Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
[www.iactmac.ru](http://www.iactmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя  
<https://service.iactmac.ru>

Адрес для корреспонденции  
214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
[www.cmac-journal.ru](http://www.cmac-journal.ru)

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- 5 Синопальников А.И.  
Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии
- 17 Руднов В.А., Багин В.А., Бельский Д.В., Астафьева М.Н., Невская Н.Н., Колотова Г.Б., Розанова С.М., Быкова Т.И.  
Современный портрет вентилятор-ассоциированной инфекции нижних дыхательных путей: этиология и проблемы диагностики
- 27 Рузанов Д.Ю., Скрыгина Е.М., Буйневич И.В., Гопоняко С.В., Баласанянц Г.С., Химова Е.С.  
Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу?

### Антимикробные препараты

- 44 Палагин И.С., Перепанова Т.С., Пушкарь Д.Ю., Козлов Р.С.  
Война и мир: непростое лечение инфекций мочевых путей и фосфомицина трометамол
- 55 Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А.  
Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее

### Рекомендации

- 66 Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Мартинович А.А., Хайкина Е.В.  
Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями

### Опыт работы

- 92 Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.  
*In vitro* активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- 100 Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Еремин В.Ф., Ковалев В.О.  
Локальный микробиологический мониторинг как основа определения этиологической значимости условных патогенов: результаты анализа данных на примере отделения ожоговой реанимации

## Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу?

Рузанов Д.Ю.<sup>1</sup>, Скрыгина Е.М.<sup>2</sup>, Буйневич И.В.<sup>3</sup>, Гопоняко С.В.<sup>3</sup>, Баласанянц Г.С.<sup>4</sup>, Химова Е.С.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup> УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Республика Беларусь

<sup>4</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

### Контактный адрес:

Дмитрий Юрьевич Рузанов  
Эл. почта: druzanoff@mail.ru

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, схемы лечения, бедаквилин, деламанид.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Появление и повсеместное внедрение в практику ускоренных методов детекции и тестирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза привели к резкому уменьшению сроков постановки диагноза рифампициноустойчивого туберкулеза и возможности раннего назначения этиотропного лечения. Но постоянно растущая устойчивость микобактерий к противотуберкулезным препаратам снижает эффективность лечения. Кроме того, применяемые схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза из-за низкой стерилизующей активности требуют длительного использования, что ведет к повышению токсичности препаратов, снижению приверженности лечению пациентов, значительному увеличению ресурсов здравоохранения. Современная фтизиатрия нуждается в разработке новых эффективных лекарственных средств и коротких схем лечения, без чего невозможна элиминация туберкулеза к 2050 г. В данном обзоре авторы обобщили информацию о лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза, в том числе сведения о перепрофилированных лекарствах, новых препаратах и схемах лечения.

### Review

## New regimens and new medications in the treatment of tuberculosis: keeping step?

Ruzanov D.Y.<sup>1</sup>, Skriagina A.M.<sup>2</sup>, Buinevich I.V.<sup>3</sup>, Goponiako S.V.<sup>3</sup>, Balasaniantc G.S.<sup>4</sup>, Khimova E.S.<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Republican Research and Practical Centre for Medical Technologies, Informatization, Healthcare Management and Economics, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Republican Research and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>4</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

### Contacts:

Dmitry Y. Ruzanov  
E-mail: druzanoff@mail.ru

Key words: tuberculosis, drug resistance, treatment regimens, bedaquiline, delamanid.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Rapid tests detecting *Mycobacterium tuberculosis* and drug resistance which are universally implemented in medical practice has dramatically improved the diagnosis of rifampicin-resistant tuberculosis and shortened turnaround time thus enabling early etiotropic therapy. However, permanently increasing drug resistance of *M. tuberculosis* makes treatment less effective. Furthermore, long treatment courses are required due to low sterilizing activity of treatment regimens used for drug-resistant tuberculosis which leads to greater toxic effects, reduces patients' adherence to treatment and consumes resources of medical care systems. Current phthisiology needs new effective medications and short treatment regimens, otherwise elimination of tuberculosis by 2050 is impossible. This review summarizes the information about treatment of drug-resistant TB, including repurposed drugs, new medications and treatment regimens.

### Введение

Туберкулез (ТБ) уверенно занимает девятое место среди причин общей смертности, а повсеместно распространенная и постоянно растущая устойчивость к противотуберкулезным препаратам (ПТП) снижает эффективность лечения и угрожает глобальному прогрессу в достижении целей, поставленных Всемирной

организацией здравоохранения (ВОЗ) в стратегии «The End TB» [1].

За последнее десятилетие мы стали свидетелями быстрого и повсеместного внедрения в рутинную практику ускоренных молекулярно-генетических методов детекции *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) и выявления

лекарственной устойчивости. Это позволяет существенно сократить сроки постановки диагноза рифампиноустойчивого туберкулеза (РУ-ТБ) и выиграть несколько месяцев в назначении этиологического лечения. Хуже обстоят дела с разработкой и внедрением новых ПТП, которые бы смогли повлиять на два фактора (часто связанных с летальностью) в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – длительность лечения не менее 18 мес. и растущую распространенность широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ).

Схемы лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (ЛЧ-ТБ) за последние 40 лет сократились с 1 года до 6 мес., что снизило их стоимость, повысило комплаентность и доступность, а значит и результативность. Однако появление и угрожающее распространение лекарственной устойчивости (ЛУ) отбросило нас назад в перспективах элиминации ТБ к 2050 г. Такая амбициозная цель невозможна без революции в лечении ТБ и требует новых препаратов и схем лечения. Несмотря на то что молекулы бедаквилина и деламаида появились полтора десятилетия назад, говорить об их рутинном использовании сегодня не приходится [2].

Теоретически эффективное лечение ТБ зависит от общего уровня бактерицидной и стерилизующей активности всей комбинации препаратов, их совместной способности в течении длительного времени (достаточного для излечения) гарантировать предотвращение селекции устойчивых к лекарствам мутантов [3]. На практике схемы лечения МЛУ-ТБ имеют низкую стерилизующую активность, что требует их длительного использования, при этом они обладают высокой токсичностью и требуют значительных ресурсов здравоохранения. Но и это не самое важное, ведь мы лечим пациента, для которого прервать лечение, как только он почувствовал себя удовлетворительно и не готов терпеть изнуряющие нежелательные лекарственные реакции (НЛР), является нормальной реакцией человека. Поэтому встал вопрос внедрения новых «коротких» схем лечения ТБ с целью радикального улучшения показателей излечения пациентов с ЛЧ-ТБ (показатель успешности лечения у пациентов с ШЛУ-ТБ составляет всего 26–36%) [2]. На Рисунке 1 представлена хронология внедрения новых ПТП и схем лечения.

ПТП, используемые сегодня для лечения ЛЧ-ТБ, появились к 1960 г., однако короткие курсы лечения на-

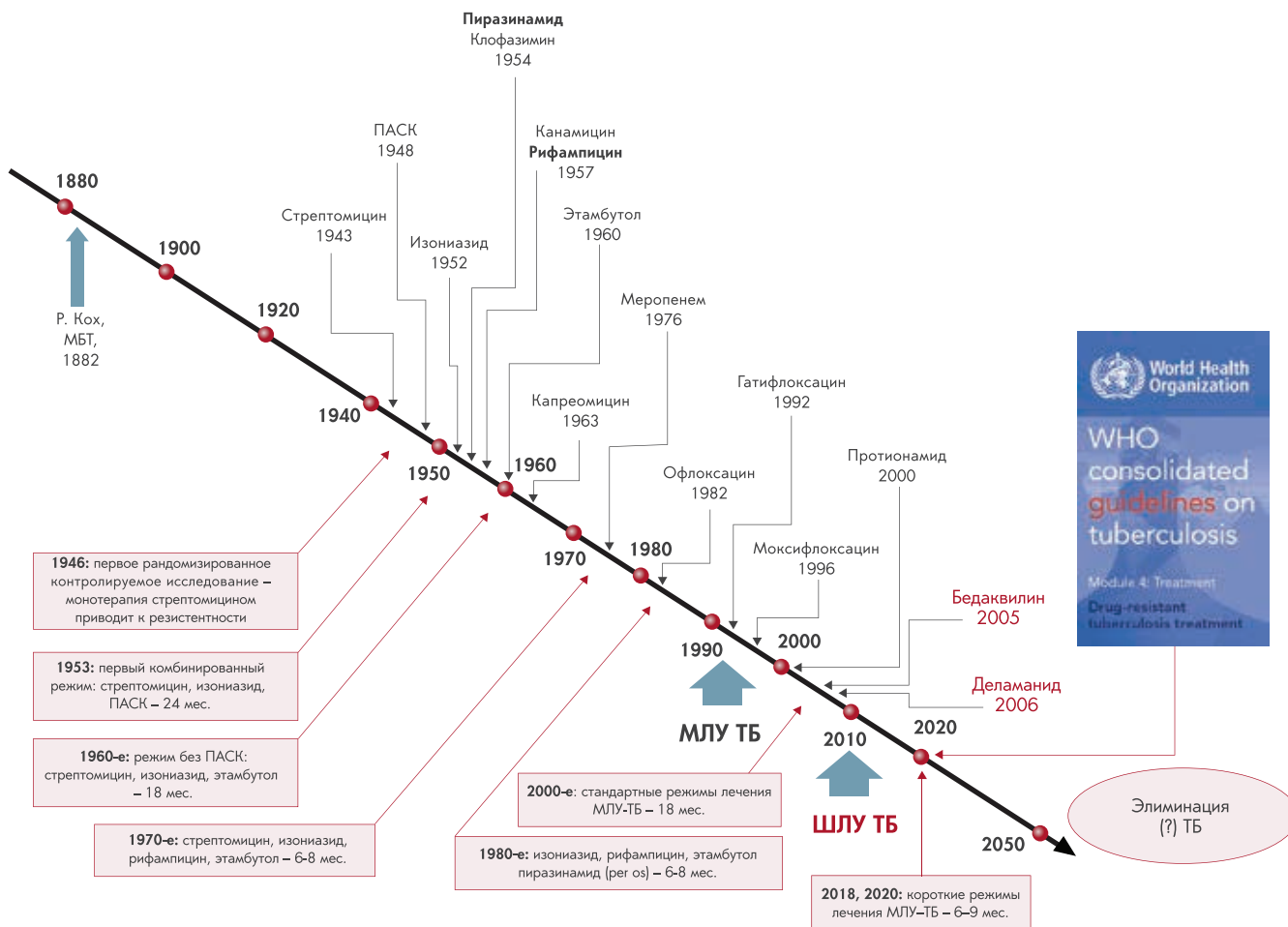


Рисунок 1. История открытия и внедрения новых ПТП и схем лечения

чали внедряться только спустя 20 лет, а в российской фтизиатрии – только в конце 1990-х гг. Получается, что понадобилось несколько десятков лет для внедрения в рутинную практику столь привычных сегодня схем лечения впервые выявленного ТБ. После 1960-х гг. для лечения случаев ЛУ-ТБ начали предприниматься попытки включать в комбинации ПТП лекарственные средства, которые были зарегистрированы с показаниями, отличными от ТБ, и, следовательно, использовались «off-label» (не по зарегистрированным показаниям), такие как оксазолидиноны, карбапенемы или клофазимин [4, 5].

После более 40 лет «застоя» стали доступны два новых ПТП – бедаквилин и деламамид, рекомендованных ВОЗ для лечения ЛУ-ТБ [2]. Есть ли у нас в запасе еще 20 лет для их неторопливого изучения с учетом бремени ТБ? К началу 1990-х гг. большинство крупных фармацевтических компаний свернули свои ТБ-программы. С позиции доказательной медицины разработка новых эффективных схем лечения ТБ является более длительным и кропотливым процессом, чем клинические испытания новых антибиотиков, а значит еще и более дорогостоящим. Если и в дальнейшем сохранится подход, при котором новые ПТП вводятся в существующие схемы по одному, то потребуется не менее 25 лет, чтобы начать внедрять новый режим из 3–4 ПТП [6].

### Перспективы перепрофилированных ПТП

Задержка в появлении новых ПТП и схем лечения обуславливает использование препаратов, зарегистрированных для лечения других инфекций [7, 8]. Фторхинолоны (ФХ), канамицин, амикацин, клофазимин, линезолид, карбапенемы, амоксициллин/клавуланат – все они представляют собой многоцелевые препараты. Попытки с использованием ФХ сократить продолжительность лечения ТБ не увенчались успехом [9, 10, 11, 12, 13]. Возможная положительная динамика при лечении ФХ ТБ под клинической маской «пневмонии» приводит к задержке диагностики специфического процесса и формированию резистентности к ФХ [14]. В целом риск резистентности к ФХ выше у пациентов, ранее получавших антибиотики этой группы. В случаях устойчивости к ФХ новые ПТП (бедаквилин, деламамид) можно использовать как альтернативные препараты [15].

Возможная туберкулостатическая активность линезолида предполагалась с момента его появления, что было подтверждено эффективностью комбинированных схем, содержащих этот препарат [16]. В проспективном рандомизированном клиническом исследовании 2-й фазы у пациентов с ШЛУ-ТБ получены обнадеживающие результаты: линезолид показал хорошую эффективность в достижении конверсии (абациллирования) мокроты (у 87% пациентов конверсия культуры мокроты после 6 мес. лечения) [17, 18]. Но у 82% пациентов развились тяжелые НЛР, в том числе миелосупрессия, периферическая и зрительная нейропатия. У пациентов, получавших 300 мг/сут, НЛР было меньше, чем у пациентов, получавших 600 мг/сут, однако и эффективность оказа-

лась ниже; кроме того, снижение дозы может способствовать развитию устойчивости [19].

Хорошо изучена эффективность препарата для лечения лепры – клофазимина – в лечении МЛУ-ТБ. Его стерилизующие свойства были продемонстрированы в нескольких исследованиях [19, 20] и метаанализе [21, 8], в котором сообщалось об излечении 61% пациентов, получавших схемы с клофазимином. Использование клофазимина в качестве препарата, потенциально снижающего продолжительность лечения, вероятно, будет ограничено НЛР (депигментация кожи, удлинение интервала QT) и неблагоприятными фармакокинетическими лекарственными взаимодействиями. Кроме того, известно, что клофазимин обладает перекрестной резистентностью с бедаквилином [21].

На основании результатов исследований *in vitro* активности карбапенемов данная группа антибиотиков была включена в схемы лечения МЛУ-ТБ [22]. Получены обнадеживающие результаты рандомизированных контролируемых исследований 2b фазы по изучению бактерицидной активности меропенема, имипенема и эртапенема в лечении пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ [23]. Сочетание меропенема с клавуланатом блокирует микобактериальные бета-лактамазы класса А и С, что позволяет МБТ становиться чувствительными к карбапенему. Каждая доза меропенема или имипенема/циластатина должна использоваться с клавулановой кислотой, которая доступна у нас только в сочетании с амоксициллином. Амоксициллин/клавуланат не считается эффективным ПТП и не должен использоваться без карбапенема. Только внутривенная лекарственная форма и необходимость введения 3 р/сут существенно сдерживают использование меропенема в лечении ТБ. При этом у эртапенема больше перспектив из-за аналогичной эффективности и более высокой комплаентности [22]. Ожидания от использования пероральных карбапенемов в лечении ТБ, таких как фаропенем, не оправдались [23].

В исследованиях 6 антимикробных препаратов (фенотиазин, метронидазол, доксициклин, дисульфiram, тигециклин и ко-тримоксазол) лишь сульфаниламиды продемонстрировали противотуберкулезную активность *in vitro*, однако никаких проспективных исследований пока не проводилось. Ко-тримоксазол имеет стабильный фармакокинетический профиль, хорошее проникновение в клетки и через тканевые барьеры. Результаты исследований профилактики ко-тримоксазолом у лиц, живущих с ВИЧ/СПИД, показали отсутствие влияния на заболеваемость ТБ [24, 25].

Еще один кандидат в перепрофилированные ПТП – противомаларийный препарат мефлохин, период полувыведения которого составляет 2–4 нед. Исследование *in vitro* продемонстрировало его высокую активность в отношении штаммов МЛУ-ТБ [26]. Кларитромицин, используемый ранее в схемах лечения как препарат класса 5, исключен из рекомендаций ВОЗ, хотя его иммуномодулирующий эффект при лечении ТБ [27] потенциально представляет практический интерес.

Таким образом, исследования противотуберкулезной активности существующих антимикробных препара-

тов многочисленны и некоторые из них весьма перспективны. При этом следует учитывать, что исследования могут изучать антимикобактериальную эффективность отдельно взятого препарата, но не способны продемонстрировать стерилизующую активность в отношении персистирующих МБТ. На сегодняшний день к эффективным перепрофилированным ПТП можно отнести только ФХ и линезолид.

### Перспективы появления новых ПТП

Информационный ресурс Рабочей группы по новым противотуберкулезным препаратам ([www.newtbdrugs.org](http://www.newtbdrugs.org)) демонстрирует спектр разрабатываемых новых ПТП, который насчитывает 8 препаратов во 2-й фазе и 3 препарата в 3-й фазе клинических исследований (Рисунок 2) [28].

Два новых препарата – бедаквилин и деламанид – получили ускоренные разрешения на применение для лечения МЛУ-ТБ в 2012 г. и 2014 г. соответственно. Из оставшихся потенциальных ПТП только 4 являются новыми соединениями.

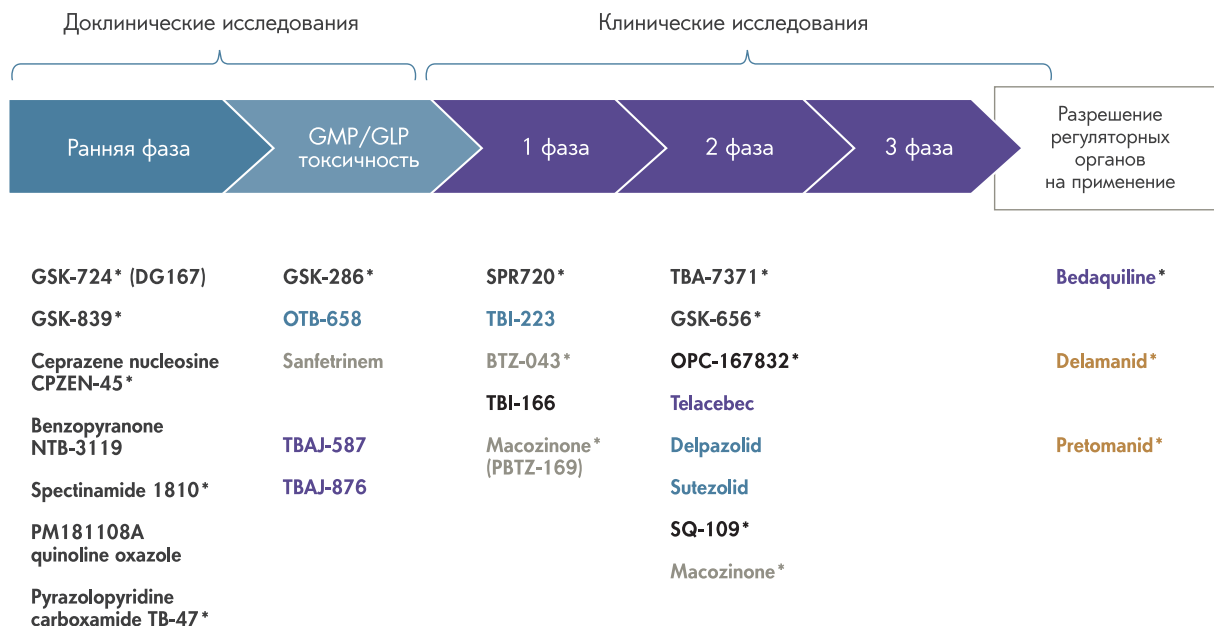
Сутезолид (PNU-100480), как и линезолид, относится к классу оксазолидинонов. Показав действие против МБТ на мышинной модели, был изучен в ходе испытаний 1-й фазы у людей и продемонстрировал эффективность, аналогичную таковой линезолида, при существенно более низкой частоте НЛР. Было завершено клиническое испытание 2-й фазы (NCT01225640), характеризующее препарат как высокоэффективный, безопасный, хорошо переносимый и потенциально при-

годный для использования на протяжении всего курса лечения (в отличие от линезолида) [29]. Однако в настоящее время клинических исследований этого препарата не проводится.

Препарат SQ109 (1,2-этилендиамин) является аналогом этамбутола. Препарат активен против ЛЧ и ЛУ МБТ, обладает синергидным эффектом *in vitro* с бедаквилином и сутезолидом. Препарат SQ109 завершил 3-ю фазу клинических испытаний, но не появился на рынке.

Бензотиазиноны – новый класс ПТП, которые ингибируют синтез декапренилфосфоарабинозы, предшественника арабинов в клеточной стенке МБТ, и представлены препаратом BTZ043. Предварительные данные свидетельствуют о том, что BTZ043 является высокоактивным против 240 клинических изолятов МБТ, включая штаммы, чувствительные к ПТП, а также МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Аддитивные взаимодействия и антагонизм не были обнаружены между BTZ043 и рифампицином, изо니아зидом, этамбутолом, претоманидом, моксифлоксацином, меропенемом с клавуланатом или без него и препаратом SQ109, тогда как существенные синергидные эффекты были обнаружены для комбинации BTZ043 и бедаквилина [8]. Одним из перспективных, но пока далеких от практики препаратов этой группы остается макозинон (PBTZ169).

Препарат OPC-167832 – новое соединение с принципиально новым механизмом действия, отличающееся от других доступных в настоящее время ПТП. Препарат ингибирует фермент декапренилфосфорил-β-D-рибоза-2'-оксидазу (DprE1), который участвует в синтезе



\* Новый химический класс

Рисунок 2. Разрабатываемые новые ПТП



клеточной стенки МБТ. Исследования *in vivo* у мышей показывают, что схемы, содержащие препарат OPC-167832 и деламамид, могут существенно сократить длительность терапии и улучшить результаты лечения МЛУ-ТБ. Данный препарат обладает мощным бактерицидным эффектом в отношении как размножающихся МБТ, в том числе внутриклеточно расположенных, так и малоактивных МБТ. Рассматриваются «укороченные» схемы терапии препаратом OPC-167832 в комбинации с деламамидом, которые должны быть дополнены как минимум современным ФХ [30]. В настоящее время заканчивается исследование 1/2-й фазы этого препарата в ЮАР.

ВОЗ выпустила руководящие принципы, направленные на консолидацию усилий по разработке новых лекарственных препаратов [31], которые, будем надеяться, ускорят появление новых ПТП.

### Новые ПТП: бедаквилин и деламамид

Бедаквилин относится к новому классу препаратов, называемых диарилхинолинами, имеет уникальный в ряду других ПТП механизм действия (Рисунок 3), специфически нацелен на микобактериальную АТФ-синтазу – фермент, который необходим для обеспечения МБТ энергией [32].

Бактерицидная и стерилизующая активность в отношении МБТ доказана [33]. Бедаквилин демонстрирует линейную фармакокинетику и лучшую абсорбцию, когда принимается с пищей, по сравнению с приемом натощак. Препарат метаболизируется в печени (при участии изофермента CYP3A4). Основным

метаболитом является N-монодистетил-бедаквилин (M2), который в 3–6 раз менее активен, чем исходный препарат. Однако метаболит M2 может приводить к аналогичной токсичности, как и бедаквилин. Препарат имеет конечный период полувыведения около 5,5 мес. Длительный период полувыведения объясняется медленным высвобождением бедаквилена и M2 из периферических тканей [32].

В одном из плацебо-контролируемых исследований бедаквилена наблюдался повышенный риск смерти, однако не было обнаружено никаких доказательств, которые непосредственно связывали бы препарат с причиной смерти. При использовании бедаквилена может наблюдаться удлинение интервала QTc, которое представляет собой биомаркер желудочковых тахикардий и фактор риска внезапной смерти. В связи с этим следует избегать сочетанного использования с препаратами, которые также удлиняют интервал QTc и могут привести к аддитивному увеличению QTc. Бедаквилин обладает гепатотоксичностью, что может представлять дополнительные риски. В 2013 г. ВОЗ опубликовала временное руководство по использованию бедаквилена для лечения МЛУ-ТБ в качестве оперативного документа для облегчения внедрения препарата и обеспечения его рационального использования [34].

Первое временное руководство ВОЗ по использованию деламамидов и доклад Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА) также рекомендовали его использование в качестве эффективного режима лечения МЛУ-ТБ, когда другой режим не может быть подобран из-за резистентности или непереносимости существующих препаратов [35, 36]. В этом руководстве ВОЗ

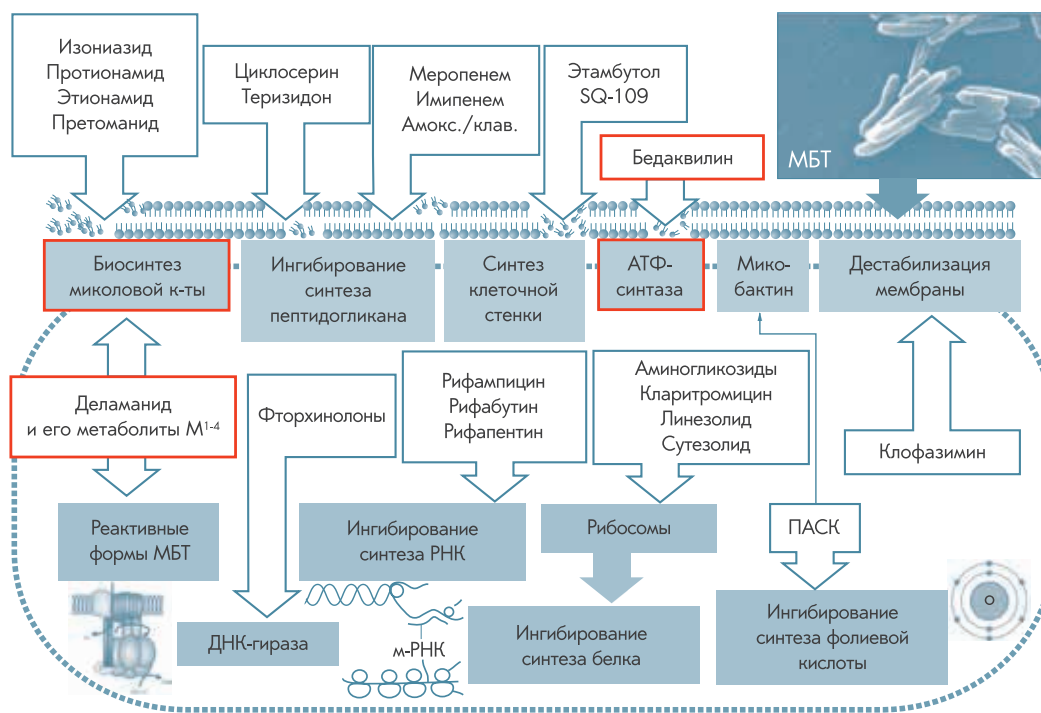


Рисунок 3. Механизмы действия ПТП

показания к применению деламаида были значительно шире, чем для бедаквилина [35].

Деламаид ингибирует синтез клеточной стенки МБТ путем нарушения биосинтеза метокси-миколоевой и кето-миколоевой кислот (Рисунок 3). Деламаид является пролекарством, требующим биоактивации [37, 38]. Его противотуберкулезная активность проявляется вследствие активации F420 туберкулезной палочки. Благодаря этому деламаид обладает узким спектром действия, проявляя активность против комплекса МБТ и ряда нетуберкулезных микобактерий [39]. Деламаид не обладает активностью против аэробных и анаэробных бактерий, обычно встречающихся в клинической практике, в том числе основных представителей микрофлоры кишечника [39]. В связи с тем, что ТБ очаги содержат неоднородную популяцию МБТ, появление новых препаратов, убивающих «спящие» бациллы, может внести значительный вклад в схемы лечения ТБ. В модели Уэйна, воспроизводящей условия низкой концентрации кислорода, имитирующей условия для «спящих» МБТ, деламаид эффективно убивает 99% «спящих» МБТ в анаэробных условиях в концентрации 4,4 мкг/мл [40]. Деламаид в концентрации 0,1 мкг/мл так же эффективен на внутриклеточной модели, как и рифампицин в концентрации 3 мкг/мл [41]. В исследовании Chen X. и соавт. добавление деламаида к режиму МЛУ-ТБ существенно усиливало стерилизующий эффект на биологической модели [42]. Лечение этим ПТП приводило к отсутствию жизнеспособных МБТ в легких морских свинок уже через 4 недели. У деламаида и имеющихся в России ПТП нет перекрестной устойчивости. Биодоступность составляет 47%, период полувыведения – 30–38 ч. Деламаид выводится преимущественно со стулом, менее 5% – с мочой. Все основные метаболиты (М1-М4) имеют высокую активность против МБТ [43]. Деламаид метаболизируется ферментами цитохрома P450, такими как CYP3A4, и образование его основного метаболита регулируется альбумином плазмы. Деламаид не является ни индуктором, ни ингибитором основных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, и соответственно не влияет на концентрации одновременно назначаемых лекарств. Абсорбция деламаида повышается при его приеме с пищей [44]. Анализ эффективности действия различных концентраций деламаида показал связь между метаболитом деламаида DM-6705 и влиянием на интервал QTc. Максимально возможное изменение длительности интервала QTc чаще возникает после 4-8 недель лечения. При использовании деламаида не было зафиксировано ни одного случая аритмий [45]. По данным клинического исследования 3-й фазы у 213 пациентов риск кардиотоксичности оказался на 50% ниже, чем в исследованиях 2-й фазы [39]. Необходимо по возможности избегать одновременного применения деламаида с любыми препаратами, вызывающими удлинение интервала QTc. Гепатотоксичность не входит в список НЛР деламаида [36]. В опубликованных клинических исследованиях связи деламаида со случаями смерти выявлено не было. Исследования чувствительности МБТ к деламаиду еще не стандартизи-

рованы. Спонтанная скорость развития резистентности к деламаиду составляет  $6,44 \times 10^6$ . Резистентность к деламаиду обусловлена мутациями в генах МБТ F420 (Rv3547, *fgd*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*), связанных с активацией пролекарства [46]. При одновременном применении деламаида с тенофовиrom, эфавиренцом или лопинавир/ритонавиром у здоровых людей лекарственных взаимодействий выявлено не было, что позволяет назначать деламаид при коинфекции ТБ/ВИЧ [47].

### Эволюция классификаций ПТП и составление схемы лечения

В 2016 г. ВОЗ впервые определила место новых ПТП в классификации (Рисунок 4).

В данном руководстве предлагается, чтобы пациенты с МЛУ-ТБ получали как минимум 5 активных ПТП во время интенсивной фазы, включая пиразинамид и 4 основных ПТП второго ряда (1 из группы А, 1 из группы В и как минимум 2 из группы С). Если минимум эффективных ПТП не может быть составлен так, как указано выше, то можно добавить препарат из группы D, чтобы довести общее количество до 5 [49].

В сводных руководствах 2018 г. и 2020 г. [50, 51] существенно изменяются подходы к составлению схемы лечения МЛУ-ТБ и месту новых ПТП (Рисунок 5). Мы приводим устаревшие и современные рекомендации с целью наглядной иллюстрации изменений в классификации за последние 4 года.

### Схемы лечения МЛУ-ТБ, включающие новые препараты

Лечение МЛУ-ТБ обычно длится 18–20 мес. и более, а для большинства пациентов продолжается 15–17 мес. после конверсии культуры и модифицируется в зависимости от ответа на терапию [51]. По мере накопления данных, подтверждающих безопасность и эффективность бедаквилина и деламаида, становится понятна их роль, которую они могут играть в схемах лечения ТБ. Так, ретроспективное исследование, в котором сообщалось о безопасности и эффективности бедаквилина у 428 пациентов, показало, что лечение было прервано из-за НЛР в 5,8% случаев, при этом 71,3% достигли успеха (62,4% излечены; 8,9% завершили лечение), 13,4% умерли, 7,3% отказов от лечения и 7,7% неудач [52]. Схемы лечения, включающие бедаквилин, достигали высокой частоты конверсии и успеха в различных неэкспериментальных условиях [53]. Деламаид демонстрирует в условиях ограниченных ресурсов хорошие показатели конверсии культуры через 6 мес. у 80% пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ и высокую безопасность (удлинение интервала QTc > 500 мсек. отмечено только у 3,8% пациентов) [54]. Обнадеживают исследования деламаида, которые демонстрируют его активность в отношении не только размножающихся МБТ, но и в отношении «спящих» МБТ, что открывает перспективы его использования для лечения латентного ТБ [42].

Опорное и самое крупное рандомизированное, двой-



Рисунок 4. Классификация ПТП (ВОЗ, 2016) [48]

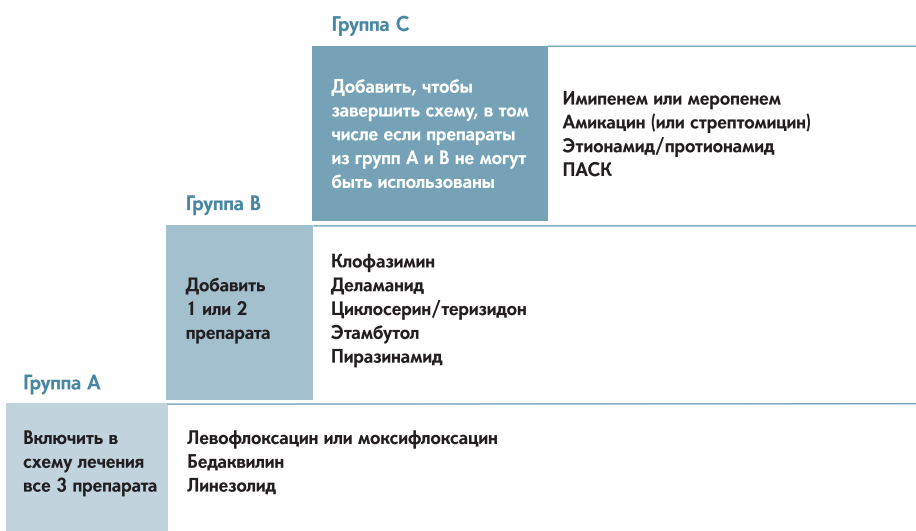


Рисунок 5. Группы ПТП, рекомендуемые для длительного лечения МЛУ-ТБ (ВОЗ, 2020) [51]



ное слепое, плацебо-контролируемое исследование по лечению МЛУ/ШЛУ-ТБ 3-й фазы было проведено в 2011–2013 гг. в 17 центрах 7 стран (Эстония, Латвия, Литва, Молдова, Перу, Филиппины и Южная Африка) [55]. В исследование были включены 511 взрослых пациентов с МЛУ-ТБ, которые получали длительную схему, разработанную в соответствии с ВОЗ и национальными рекомендациями, и либо деламаид внутрь в дозе 100 мг 2 р/сут в течение 2 мес. с последующим приемом 200 мг 1 р/сут в течение 4 мес., либо плацебо. Среднее время конверсии культуры составило 51 день (IQR 29–98) в группе деламаида и 57 дней (IQR 43–85) в группе плацебо; отношение рисков составило 1,17 [95% ДИ 0,91–1,51,  $p = 0,2157$ ]. У 501 (98,0%) из 511 пациентов наблюдался как минимум 1 побочный эффект, развившийся во время лечения. У 136 (26,6%) из 511 пациентов было зарегистрировано как минимум 1 серьезное нежелательное явление, связанное с лечением; частота была сходной между группами лечения: 89 (26,1%) из 341 пациента для деламаида и 47 (27,6%) из 170 пациентов для плацебо. Ни одна смерть не была связана с деламаидом. Это исследование во многом уникально из-за размера выборки, географической неоднородности и сложного дизайна, который включает основные клинические результаты. Однако позже выяснилось, что исследование имело неоптимальное распределение по уровню ЛУ и объему поражения легких [39]. Так, в группе деламаида преобладали пациенты с ШЛУ-ТБ и двусторонним поражением легких с деструкцией, что объясняет скромные результаты в пользу деламаида.

В России пока имеется небольшой опыт использования деламаида. В Чеченской Республике у 43 пациентов с ТБ, проходивших лечение в 2015–2017 гг., в схему противотуберкулезной терапии был включен деламаид [56]. Большинству пациентов было показано паллиативное лечение: у 86% пациентов диагностирован ШЛУ-ТБ и у всех – неэффективность предыдущего курса противотуберкулезной терапии. Конверсия мокроты через 6 мес. от начала приема деламаида была достигнута у 18 (41,8%) пациентов. В целом на конверсию мокроты уходило от 32 до 241 дня, медиана составила 68 дней. Пациенты получали деламаид в среднем 171,5 дней. Отсутствие контрольной группы, неполная информация о НЛР, отсутствие отдаленных результатов лечения (включая данные о рецидивах) являются существенными ограничениями этого анализа. Тем не менее эти результаты важны, поскольку они представляют большой разнообразный пул пациентов, которые, как правило, не имели бы права на участие в клинических испытаниях из-за тяжелой природы их заболевания.

### Новые короткие схемы лечения МЛУ-ТБ

Первые доказательства эффективности короткого режима терапии были получены в наблюдательном исследовании, оценивавшем эффективность 6 стандартных схем для пациентов с установленным МЛУ-ТБ, ранее не получавших препараты второго ряда [57, 49]. Так, стандартный режим «Бангладеш» с продолжитель-

ностью терапии от 9 до 12 мес. с клофазимином, гатифлоксацином, этамбутолом и пиразинамидом в течение всего периода лечения, вместе с протионамидом, канамицином и изониазидом в высокой дозе в интенсивной фазе в течение минимум 4 мес. продемонстрировал безрецидивное излечение у 90% пациентов и менее 1% неудач [58, 59]. Кроме того, обновление этого исследования показало сходный результат – излечение у 84,4% из 515 пациентов (с 2005 по 2011 г.) [60]. Недавно проведенный метаанализ показал, что более короткие схемы лечения эффективны при лечении МЛУ-ТБ за счет, вероятно, более высокой приверженности; однако авторы заявили, что добиться успехов можно только при программном использовании и доступности тестов для определения чувствительности к важнейшим ПТП, входящим в схему лечения [61].

На основании результатов наблюдательных исследований по эффективности стандартных коротких схем ВОЗ в 2016 г. впервые рекомендовала 9–12-месячную схему лечения МЛУ-ТБ для подходящих пациентов [62]. После оценки фактических данных и соотношения «польза/риск», связанного с конкретными препаратами, в рекомендациях ВОЗ 2020 г. произошла замена инъекционного препарата канамицина (или капреомицина) на амикацин [63].

### Новые схемы лечения МЛУ-ТБ без инъекционных препаратов

Дискуссии о чрезмерных побочных эффектах инъекционных препаратов (особенно потеря слуха) и приверженности пациентов лечению, ставшие более актуальными благодаря оценке доказательств в отношении более коротких схем без инъекций, побудили ВОЗ оценить, способен ли пероральный режим лечения продолжительностью 9–12 мес., включая бедаквилин, безопасно улучшить результаты по сравнению с другими рекомендованными схемами [49, 58].

В 2020 г. в сводном руководстве ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ рекомендован короткий пероральный режим, содержащий бедаквилин, продолжительностью 9–12 мес. у ранее не получавших лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, у которых исключена устойчивость к ФХ [64]. В этой схеме инъекционный препарат заменен на бедаквилин (первые 6 мес.) в комбинации с левофлоксацином или моксифлоксацином, этионамидом, этамбутолом, изониазидом (высокая доза), пиразинамидом и клофазимином в течение 4 мес. (с возможностью продления до 6 мес., если в конце 4-го месяца пациент остается положительным по результатам микроскопии мокроты); затем 5 мес. лечения левофлоксацином или моксифлоксацином, клофазимином, этамбутолом и пиразинамидом (условная рекомендация с очень низкой достоверностью доказательств). Обзор фактических данных основывался главным образом на программных данных из Южной Африки, зарегистрированных в Электронном регистре лекарственно-устойчивого туберкулеза (EDRWeb). Вторичные сравнительные анализы были проведены с использованием Глобальной базы данных о пациентах

(IPD), которые лечились от МЛУ-ТБ, с целью сбалансировать допущения и повысить адекватность данных. В IPD при разработке сводного руководства ВОЗ по состоянию на ноябрь 2019 г. содержалось 13273 записей из 55 исследований или центров в 38 странах.

Продолжается оценка двух новых коротких схем лечения МЛУ-ТБ по сравнению с 9-месячным режимом (STREAM) [65]. В STREAM-2 6-месячный режим имеет более короткую интенсивную фазу, и, как и в 9-месячном пероральном режиме, на протяжении всего лечения назначается бедаквилин, а левофлоксацин заменяет моксифлоксацин. Протионамид и этамбутол не используются. Основная цель исследования STREAM-2 состоит в том, чтобы оценить, является ли полностью пероральный или 6-месячный режим таким же эффективным, как и 9-месячный инъекционный режим (STREAM-1) [66]. Назначение данной схемы лечения может ограничиваться отсутствием доступа к быстрому тесту для определения чувствительности к ФХ.

Подведены итоги открытого исследования Nix-TB, проводимого в трех группах в Южной Африке, которое оценивает безопасность и эффективность лечения тремя пероральными препаратами – бедаквилином (B), претоманидом (Pa) и линезолидом (L) – в течение 26 недель для пациентов с ШЛУ/МЛУ-ТБ или непереносимостью других ПТП [67]. Из 108 пациентов 98 (90,7%) имели благоприятный исход через 6 мес. после окончания лечения. Шесть пациентов умерли на ранних стадиях лечения, у 1 отмечен рецидив, у 2 – неудача в лечении и 1 – потерян для наблюдения. Ожидаемая токсичность линезолида – периферическая невропатия у 81% пациентов и миелосупрессия у 48% пациентов – была распространенной, хотя и управляемой, часто требовала снижения дозы и/или перерывов в лечении линезолидом. Эти результаты свидетельствуют о том, что схема BPaL является возможным вариантом для больных с высокорезистентными формами ТБ, при условии наличия адекватного управления безопасностью.

В последних исследованиях демонстрируется высокая эффективность и безопасность коротких схем с деламанидом [68]. По данным проведенного в Южной Корее исследования, из 32 пациентов с МЛУ-ТБ (18,8% из которых были с ШЛУ-ТБ) все завершили 24-недельное лечение деламанидом. Доля конверсии культуры через 24 нед. составила 94,4%. Среднее время конверсии культуры составляло 33 дня при использовании плотной питательной среды. Серьезных побочных эффектов или случаев смерти не наблюдалось. У 3 пациентов появилось транзиторное удлинение интервала QTc > 500 мсек., которое было скорректировано [68].

Моделирование эффективности затрат короткой пероральной схемы демонстрирует значительную экономию средств по сравнению с более продолжительным пероральным режимом или коротким режимом, содержащим инъекционный ПТП. Использование схем, содержащих инъекционные ПТП, требует дополнительных расходов на мониторинг НЛР (например, нефротоксичность и ототоксичность). Кроме того, короткая пероральная схема позволяет получить лучшие результаты

лечения и, что более важно, избежать пожизненной инвалидности, а также сократить экономические потери в результате временной нетрудоспособности. Не менее важный вопрос заключается в том, насколько сами пациенты оценивают результаты использования полностью пероральных схем лечения ТБ [69]. Исследование ценностей, предпочтений и перспектив, основанное на интервьюировании бывших пациентов с ЛУ-ТБ из стран с высоким бременем, показало, что наиболее приемлемым режимом является тот, в котором мало или совсем нет физических и/или психических НЛР, короткие и полностью пероральные (в порядке предпочтения), минимальные экономические потери [70].

### Одновременное использование бедаквилина и деламанида

Анализ эффективности лечения при одновременном применении бедаквилина и деламанида проведен по результатам наблюдательного исследования endTB, в котором 92 пациента получали оба препарата [71]. Дополнительные данные включали когорту пациентов из Мумбаи, Индия (проект, поддерживаемый MSF), в которой 84 пациента получали схему лечения с бедаквилином и деламанидом. Группы сравнения включали пациентов, которые получали бедаквилин или деламанид в течение первого месяца лечения. Дополнительные данные содержали сведения о безопасности по результатам открытого рандомизированного трехкомпонентного исследования фармакокинетики и безопасности, которое проводилось в Южной Африке и Перу (DELIBERATE, Группа клинических исследований по СПИД, A5343) [72]. По результатам анализа исследований, скорректированное отношение шансов для успешного результата лечения составило 1,6 (95% ДИ 0,5–5,4) по сравнению с неудачей лечения при одновременном применении бедаквилина и деламанида. Однако Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу 2020 г., учитывая, что схемы лечения различались и отсутствовали отдаленные результаты лечения (включая данные о рецидивах), не содержит рекомендательную оценку эффективности совместного использования этих препаратов, но при этом заявляет о возможности совместного использования и необходимости продолжения программных исследований [64].

Среди 92 пациентов исследования endTB, получавших бедаквилин и деламанид одновременно, случаев смерти, связанных с лечением, не наблюдалось. Интервал QTc у пациентов, получавших бедаквилин и деламанид, увеличился в среднем на 15 мсек. (с 398 до 413 мсек.). Не отмечено удлинения интервала QTc в последующие месяцы лечения: средние значения QTc были аналогичны таковым на конец первого месяца (диапазон: 404–420 мсек.) [71]. В целом в наблюдательном исследовании endTB (1094 пациента) было зарегистрировано 2 смертельных кардиологических события, связанные с ПТП. Оба умерших пациента получали бедаквилин, клофазимин, капреомицин и ПАСК (но не моксифлоксацин или деламанид), и у обоих пациентов также наблюдалась гипокалиемия.

В 2020 г. начато международное исследование endTB-Q, которое представляет собой открытое, рандомизированное, контролируемое исследование 3-й фазы с целью оценки эффективности и безопасности полностью пероральных, сокращенных схем лечения МЛУ-ТБ с устойчивостью к ФХ [73]. Схема лечения, используемая в исследовании endTB-Q: бедаквилин–деламамид–линезолид–клофазимин (BeDeCLi) в течение 24 или 39 нед. Окончательные результаты исследования будут доступны в конце 2022 г.

При оценке результатов лечения пациентов с ШЛУ-ТБ, взятых на лечение в 2014 г. в Республике Беларусь (по данным электронного регистра «Туберкулез»), доля успешного лечения составила всего 37%, а доля случаев неудачи в лечении и смертельных исходов – 41% и 14% соответственно. В настоящее время используются схемы лечения пациентов с ШЛУ-ТБ и преШЛУ-ТБ, которые включают линезолид, клофазимин и один из новых ПТП – бедаквилин и/или деламамид. Абациллирование пациентов, получающих такую схему лечения, составляет 92%, при этом доля пациентов, абациллированных после первого месяца лечения, составила 76% (среди впервые выявленных пациентов – 82% и у ранее получавших лечение – 68%) [74].

Возможно, и деламамид, и бедаквилин должны использоваться более 24 недель у пациентов, страдающих пре-ШЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, с небольшими вариантами, поскольку удаление этих препаратов может поставить под угрозу терапию [72].

### Использование новых ПТП у детей

Применение бедаквилина у детей рекомендовано с 6 лет [52]. Что касается использования деламамиды у детей в возрасте до 6 лет, то на основе экстраполяции эффективности и безопасности, а также рассмотренных фармакологических данных, ВОЗ рекомендует использование у детей с 3-х лет [64, 75]. Для применения деламамиды в возрасте 3–5 лет в обозримом будущем потребуется дозировка 25 мг (использовалась в исследованиях). В настоящее время производитель готовит выпуск суспензии деламамиды, которая облегчит дозирование у детей.

### Шагаем в ногу?

В марте 2015 г. организация «Врачи без границ» (MSF), Проект реагирования SWIFT, Кампания действий по лечению (TAC), Группа действий по лечению (TAG) и 85 других организаций выступили с призывом к участникам глобального здравоохранения и сообществу ТБ сформировать консорциум с целью достижения установленных конкретных сроков для расширения использования новых препаратов в лечении ЛУ-ТБ [76]. В ответ ВОЗ включила это предложение в повестку совещания Глобальной инициативы по борьбе с ЛУ-ТБ (GDI), которое послужило катализатором для создания Рабочей группы по расширению масштабов лечения ЛУ-ТБ (DR-TB STAT) [77], состоящей из ключевых мировых противо-

туберкулезных организаций, включая представителей гражданского общества. DR-TB STAT в настоящее время является целевой группой в рамках GDI, и ее цели остаются такими же, как указано в призыве к действию: всеобщий доступ к новым препаратам; убедиться, что деламамид и бедаквилин зарегистрированы для использования в 52 странах к 2017 г.; предоставить техническую помощь для использования двух новых препаратов в 52 странах к концу 2019 г. и внедрить их в национальные программы по борьбе с ТБ.

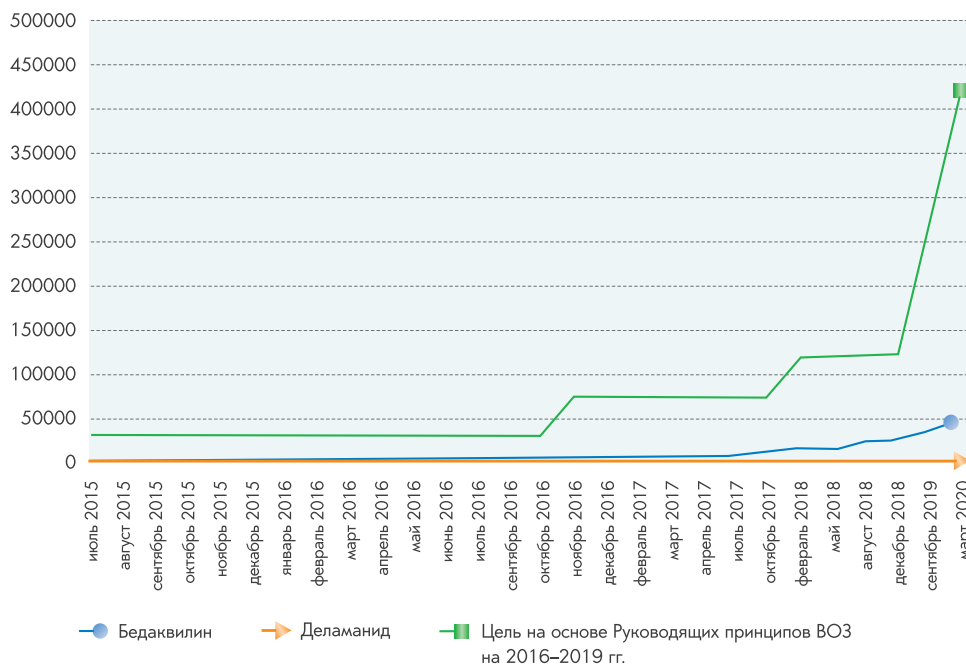
Однако реальность оказалась далека от планов и прогноза ВОЗ [78]. Потребности в новых ПТП и их реальное использование представлены на Рисунке 6.

Несмотря на имеющуюся и активно расширяющуюся доказательную базу для деламамиды и бедаквилина, а также статус одобренных и разрешенных к применению ПТП, во многих странах они не вошли в рутинную клиническую практику. Почему, ведь с позиции здравого смысла это не логично? С одной стороны, мы говорим о растущем бремени МЛУ/ШЛУ-ТБ, открываем новые отдаленные для паллиативного лечения ТБ из-за невозможности подобрать эффективную схему лечения ЛУ-ТБ. С другой стороны, полны скепсиса и недоверия к новым ПТП, к возможности составления «коротких» схем. Отчасти это связано с определенными недостатками доказательной базы и необходимостью системного контроля. Не менее важным является и вопрос стоимости препаратов. Шестимесячный курс лечения бедаквилином в Великобритании оценивается почти в 20 тыс. фунтов стерлингов, около 100 тыс. рублей в России [79].

Однако деламамид и бедаквилин необходимо защитить от неправильного использования, а значит дискредитации и развития ЛУ. Последняя, к сожалению, уже зафиксирована в отношении бедаквилина [80]. Во многих странах, в том числе в России и Беларуси, есть опыт программного использования новых препаратов, что позволяло избежать ошибок в лечении и защитить как пациентов, так и препарат. Как результат, ушло недоверие пациентов к «экспериментальным» лекарствам, скепсис врачей сменился уверенностью и клиническим опытом, что привело к сокращению количества паллиативных отделений. Программное использование новых ПТП требует дополнительного обучения врачей, командного формирования приверженности, укрепления материальной базы лабораторной и функциональной диагностики. Возможно, это тоже сдерживает внедрение новых препаратов, но без этого сложно бороться с надвигающейся угрозой эпидемии резистентного ТБ [72].

Скорость, с которой новые ПТП и новые рекомендации будут внедряться в рутинную практику, зависит от ряда факторов, но это не должно препятствовать расширению доступа к жизненно необходимому лечению для пациентов, которые в нем нуждаются. Все препараты, рекомендуемые ВОЗ для использования, доступны через Глобальный механизм по обеспечению лекарствами (GDF), а имеющийся опыт демонстрирует, что производитель согласует снижение цены на ПТП [64].

Доказательная база для бедаквилина более широкая, и связано это, вероятно, с тем, что разрешения



**Рисунок 6.** Совокупное использование деламаида и бедаквилина [78] в динамике по сравнению с консервативными оценочными потребностями (на основе Руководящих принципов ВОЗ на 2016–2019 гг.)

регуляторных органов на бедаквилин и деламаид появились с разницей в 2 года (2012 и 2014 г. соответственно), а также с более обширной Программой безвозмездного предоставления бедаквилина Janssen-USAID, которая закончилась 5 марта 2019 г. [81]. Переход от донорского финансирования к государственному финансированию приобретения ПТП обуславливает сложности внедрения новых препаратов и новых схем лечения [82].

Решение коллег из ЮАР по лечению МЛУ-ТБ только с использованием полностью перорального режима [83], расстановка приоритетов ВОЗ по группам ПТП и составлению современных схем лечения, делающих возможным этот подход, исследования, оценивающие потенциальную универсальную схему лечения (подход к лечению ТБ вне существующей дихотомии – ЛЧ и ЛУ), проложили путь к переосмыслению определения «ЛУ ТБ» [84]. Всё чаще коллеги говорят о необходимости новых подходов в тактике лечения ТБ [85]. Используемые классификации с разделением на МЛУ-ТБ или ШЛУ-ТБ были приняты и имеют смысл, если они выявляют случаи, требующие различного клинического ведения и индивидуализации схем, что в реальной практике является редкостью. Будущие исследования с использованием новых ПТП (таких как деламаид и бедаквилин) должны помочь выявить подгруппы пациентов, у которых имеется наибольший риск получения отрицательных результатов (неудачи и смерти), с конечной целью понять, являются ли существующие определения адекватными для рутинного клинического ведения или необходимы новые. Новые схемы демонстрируют нам, что теперь, когда у нас есть 2 новых препарата, мы близки к полу-

чению универсального режима лечения, способного лечить как ЛЧ-ТБ, так и ЛУ-ТБ [72].

Опыт использования новых препаратов в России демонстрирует их эффективность и безопасность. Бедаквилин и деламаид вошли в Клинические протоколы в РБ в 2020 г. [86]. В России в 2020 г. бедаквилин включен в Национальные клинические рекомендации [87]. Деламаид только в мае 2020 г. был зарегистрирован в России (но пока не зарегистрирован в РБ). Деламаид отсутствует в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения РФ на 2020 г., что делает невозможным его централизованные закупки за счет средств федерального бюджета [88]. Почему, если использование препарата рекомендовано и согласовано всеми международными организациями, занимающимися борьбой с ТБ [64, 76], если в России наблюдается рост числа МЛУ-ТБ среди впервые выявленных больных (31,1% в 2019 г.), а доля ШЛУ среди РУ-ТБ составляет от 13,9% до 28% [89]. Деламаид нельзя назвать плохо изученным ПТП. Клинические исследования деламаида начались в 2003 г. и продолжают по сегодняшний день [39]. На данный момент более чем у 1,5 тыс. пациентов деламаид использовался (используется) в 12 исследованиях 1-й фазы (2003–2006 гг.), 6 исследованиях 2-й фазы (2007–2012 гг.), 4 исследованиях 3-й фазы у больных МЛУ-ТБ (2013–2019 гг.), а также в 3 продолжающихся с 2018 г. исследованиях и 2 начатых в 2020 г. исследованиях у пациентов с МЛУ-ТБ, в том числе у детей [77].

В пострегистрационном исследовании MSF [90], проводимом в 7 странах мира, в том числе в России и РБ, деламаид использовался у пациентов с известным



высоким риском неудачи лечения (в том числе коинфекция ВИЧ и вирусный гепатит) и оказался предпочтительнее бедаквилина для лечения ТБ у пациентов с вирусным гепатитом С (из-за меньшей потенциальной гепатотоксичности деламаида), пациентов, принимающих антиретровирусные препараты (поскольку деламаид вызывает наименьшее число НЛР при взаимодействии), или пациентов, ранее получавших бедаквилин (у которых отмечена неудача лечения) или в сочетании с клофазимином (из-за потенциальной перекрестной резистентности с бедаквилином). Через 6 мес. лечения деламаидом было абациллировано 73,6% пациентов. В других пострегистрационных исследованиях схемы лечения, содержащие деламаид, позволяли добиться конверсии мокроты у 94,4% пациентов и безрецидивного течения, по результатам отдаленного наблюдения, у 84,2% пролеченных [91]. Однако подобные результаты у пациен-

тов со сложным коморбидным фоном не должны сужать нишу для деламаида до малоперспективных пациентов, что противоречит концепции формирования изначально максимально эффективной схемы лечения ТБ для предотвращения марша резистентности и снижения риска неудачи лечения [4, 64, 85].

Лечение ЛУ-ТБ претерпело существенные изменения за последние годы. Стали доступны новые, более короткие и (или) полностью пероральные схемы лечения МЛУ-ТБ, а также новые ПТП, такие как бедаквилин и деламаид. Важно соблюсти баланс между здоровым консерватизмом, чтобы защитить новые препараты, не повторяя ошибок прошлого, и реализацией желания каждого пациента успешно излечиться от ТБ и выжить. Как никогда консолидированы усилия профессиональных сообществ в разработке универсальной схемы лечения ЛУ-ТБ. «Шагаем в ногу!»

## Литература

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). 2020. Available at: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Accessed January 30, 2021.
- World Health Organization. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis (WHO/TB/96.210 Rev.1). 1997. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10666/63465/WHO\\_TB\\_96.210\\_\(Rev.1\).pdf;jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?ssequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10666/63465/WHO_TB_96.210_(Rev.1).pdf;jsessionid=20AD8869DC687E069E0D25D8267E4025?ssequence=1). Accessed January 30, 2021.
- Hughes J., Isaakidis P., Andries A., Mansoor H., Cox V., Meintjes G., et al. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis in HIV-infected and -uninfected patients. *Eur Respir J.* 2015;46:271-274. DOI: 10.1183/09031936.00188114
- Lienhardt C., Raviglione M., Spigelman M., Hafner R., Jaramillo E., Hoelscher M., et al. New drugs for the treatment of tuberculosis: needs, challenges, promise, and prospects for the future. *J Infect Dis.* 2012;205:241-249. DOI: 10.1093/infdis/jis034
- Tiberi S., Payen M.C., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Alarcon Guizado V., Alffenaar J.W., et al. Effectiveness and safety of meropenem/clavulanate-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB. *Eur Respir J.* 2016;47:1235-1243. DOI: 10.1183/13993003.02146-2015
- Skripconoka V., Danilovits M., Pehme L., Tomson T., Skenders G., Kummik T., et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2013;41:1393-1400. DOI: 10.1183/09031936.00125812
- Wallis R.S., Maeurer M., Mwaba P., Chakaya J., Rustomjee R., Migliori G.B. Tuberculosis – advances in development of new drugs, treatment regimens, host-directed therapies, and biomarkers. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:34-46. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00070-0
- Tiberi S., Muñoz-Torrico M., Duarte R., Dalcolmo M., D'Ambrosio L., Migliori G.B. New drugs and perspectives for new anti-tuberculosis regimens. *Pulmonology.* 2018;24(2):86-98. DOI: 10.1016/j.rppnen.2017.10.009
- Falzon D., Gandhi N., Migliori G.B., Sotgiu G., Cox H.S., Holtz T.H., et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J.* 2013;42:156-168. DOI: 10.1183/09031936.00134712
- Guglielmetti L., Le Dû D., Veziris N., Caumes E., Marigot-Outtandy D., Yazdanpanah Y., et al. Is bedaquiline as effective as fluoroquinolones in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis? *Eur Respir J.* 2016;48:582-585. DOI: 10.1183/13993003.00411-2016
- Gillespie S.H., Crook A.M., McHugh T.D., Mendel C.M., Meredith S.K., Murray S.R., et al. Four month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371:1577-1587. DOI: 10.1056/NEJMoa1407426
- Merle C.S., Fielding K., Sow O.B., Ginafon M., Lo M.B., Mthiyane T., et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med.* 2014;371:1588-1598. DOI: 10.1056/NEJMoa1315817
- Jawahar M.S., Banurekha V.V., Paramasivan C.N., Rahman F., Ramachandran R., Venkatesan P., et al. Randomized clinical trial of thrice weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS One.* 2013;8(7):e67030. DOI: 10.1371/journal.pone.0067030
- Blasi F., Dara M., van der Werf M.J., Migliori G.B. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO consilium. *Eur Respir J.* 2013;41:491-494. DOI: 10.1183/09031936.00196712
- Horsburgh Jr. C.R., Barry C.E. 3rd, Lange C. Treatment of tuberculosis. *N Engl J Med.* 2015;373:2149-2160. DOI: 10.1056/NEJMra1413919
- Ashtekar D.R., Costa-Periera R., Shrinivasan T., Iyyer R.,



- Vishvanathan N., Rittel W. Oxazolidinone, a new class of synthetic antituberculosis agent: *in vitro* and *in vivo* activities of DuP-721 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1991;14:465-471. DOI: 10.1016/0732-8893(91)90002-w
17. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W., Anger H.A., Caminero J.A., et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012;40:1430-1442. DOI: 10.1183/09031936.00022912
  18. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G.B. Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios. *Eur Respir J.* 2015;45:25-29. DOI: 10.1183/09031936.00145014
  19. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Alffenaar J.W., Caminero J.A. Faster for less: the new "shorter" regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48:1503-1507. DOI: 10.1183/13993003.01249-2016
  20. Van Deun A., Salim M.A., Das A.P., Bastian I., Portaels F. Results of a standardised regimen for multidrug-resistant tuberculosis in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:560-567. PMID: 15137531.
  21. Tang S., Yao L., Hao X., Liu Y., Zeng L., Liu G., et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1361-1367. DOI: 10.1093/cid/civ027
  22. Tiberi S., D'Ambrosio L., De Lorenzo S., Viggiani P., Centis R., Sotgiu G., et al. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. *Eur Respir J.* 2016;47:333-336. DOI: 10.1183/13993003.01278-2015
  23. Diacon A.H., van der Merwe L., Barnard M., von Groote-Bidlingmaier F., Lange C., García-Basteiro A.L., et al. b-Lactams against tuberculosis – new trick for an old dog? *N Engl J Med.* 2016;375:393-394. DOI: 10.1056/NEJMc1513236
  24. Anglaret X., Chêne G., Attia A., Toure S., Lafont S., Combe P., et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:1463-1468. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07399-1
  25. Walker A.S., Ford D., Gilks C.F., Munderi P., Ssali F., Reid A., et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet.* 2010;375:1278-1286. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60057-8
  26. Krieger D., Vesenbeckh S., Schönfeld N., Bettermann G., Bauer T.T., Russmann H., et al. Mefloquine as a potential drug against multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2015;46:1503-1505. DOI: 10.1183/13993003.00321-2015
  27. Van der Paardt A.L., Akkerman O.W., Gualano G., Palmieri F., Davies Forsman L., Aleksa A., et al. Safety and tolerability of clarithromycin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2017;49:1601612. DOI: 10.1183/13993003.01612-2016
  28. Working Group on New TB Drugs. Available at: [www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical](http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical). Accessed June 27, 2020.
  29. NIH. U.S. National Library of Medicine. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225640>. Accessed June 16, 2020.
  30. World Health Organization. Technical report on critical concentrations for TB drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant TB. 2018. Available at: [www.who.int/tb/publications/2018/](http://www.who.int/tb/publications/2018/). Accessed January 2021.
  31. Policy brief 29 World Health Organization 2018. Ensuring access to medicines: How to stimulate innovation to meet patients' needs? Addressing policy failures in pharmaceuticals series editor. 2018. Available at: [www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0009/379701/PB29](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0009/379701/PB29). Accessed January 2021.
  32. Sirturo (bedaquiline) [website]. Amsterdam, The Netherlands European Medicines Agency; 2020. Available at: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo). Accessed March 20, 2020.
  33. Maryland, United States of America: US Food and Drug Administration. Sirturo (bedaquiline 100 mg tablets) For the treatment of adults ( $\geq 18$  years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDRTB). November 28, 2012. Available at: [www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01\\_FDA\\_Backgrounder.pdf](http://www.natap.org/2013/newsUpdates/20121128-AIDAC-B1-01_FDA_Backgrounder.pdf). Accessed March 20, 2020.
  34. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). 2013. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/84879/9789241505482_eng.pdf?sequence=1). Accessed January 2021.
  35. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). 2014. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO\\_HTM\\_TB\\_2014.23\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf?sequence=1). Accessed March 20, 2020.
  36. European Medicines Agency. Deltyba. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/deltyba>. Accessed March 20, 2020.
  37. Sasaki H., Haraguchi Y., Itotani M., Kuroda H., Hashizume H., Tomishige T., et al. Synthesis and antituberculosis activity of a novel series of optically active 6-nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles. *J Med Chem.* 2006;49:7854-7860. DOI: 10.1021/jm060957y
  38. Tsubouchi H., Sasaki H., Ishikawa H., Matsumoto M. Discovery of delamanid for the treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. In: *Successful Drug Discovery* (eds J. Fischer and W.E. Childers); 2016. Chapter 7. DOI: 10.1002/9783527800315.ch7
  39. Liu Y., Matsumoto M., Ishida H., Ohguro K., Yoshitake M., Gupta R., et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis.* 2018;111:20-30. DOI: 10.1016/j.tube.2018.04.008
  40. Upton A.M., Cho S., Yang T.J., Kim A.Y., Wang Y., Lu Y., et al. *In vitro* and *in vivo* activities of the nitroimidazole TBA-354 against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob*

- Agents Chemother. 2015;59:136-144. DOI: 10.1128/AAC.03823-14
41. Matsumoto M., Hashizume H., Tomishige T., Kawasaki M., Tsubouchi H., Sasaki H., et al. OPC-67683, a nitro-dihydroimidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Med.* 2006;3:2131-2144. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030466
  42. Chen X., Hashizume H., Tomishige T., Nakamura I., Matsuba M., Fujiwara M., et al. Delamanid kills dormant mycobacteria *in vitro* and in a Guinea pig model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:1-11. DOI: 10.1128/AAC.02402-16
  43. Doi N., Disratthakit A. Characteristic antimycobacterial spectra of the novel anti-TB drug candidates OPC-67683 and PA-824. Presented at Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, 2016. Poster F1-1377a.
  44. Shimokawa Y., Sasahara K., Koyama N., Kitano K., Shibata M., Yoda N., et al. Metabolic mechanism of delamanid, a new anti-tuberculosis drug, in human plasma. *Drug Metab Dispos.* 2015;43:1277-1283. DOI: 10.1124/dmd.115.064550
  45. Gupta R., Geiter L.J., Hafkin J., Wells C.D. Delamanid and QT prolongation in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tubercul Lung Dis.* 2015;19:1261-1262. DOI: 10.5588/ijtld.15.0541
  46. Fujiwara M., Kawasaki M., Hariguchi N., Liu Y., Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis.* 2018;108:186-194. DOI: 10.1016/j.tube.2017.12.006
  47. Mallikaarjun S., Wells C., Petersen C., Paccaly A., Shoaf S.E., Patil S., et al. Delamanid coadministered with antiretroviral drugs or antituberculosis drugs shows no clinically relevant drug-drug interactions in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:5976-5985. DOI: 10.1128/AAC.00509-16
  48. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update (WHO/HTM/TB/2016.4). 2016. Available at: [www.who.int/publications/i/item/9789241549639](http://www.who.int/publications/i/item/9789241549639). Accessed January 30, 2021.
  49. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Zumla A., Migliori G.B. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet.* 2016;387:2486-2487. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30729-2
  50. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, (WHO/CDS/TB/2019.7). 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>. Accessed January 30, 2021.
  51. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329298/9789289054461-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed January 30, 2021. Russian. (Всемирная организация здравоохранения. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. 2020. Доступно по адресу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329298/9789289054461-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Ссылка активна на 30 января 2021 г.)
  52. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., D'Ambrosio L., Centis R., et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J.* 2017;49(5):1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017
  53. Hafkin J., Hittel N., Martin A., Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur Respir J.* 2017;50:1700311. DOI: 10.1183/13993003.00311-2017
  54. Von Groote-Bidingmaier F., Patientia R., Sanchez E., Balanag V. Jr, Ticona E., Seguraet P., et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):249-259. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30426-0
  55. Lorsanov S.M., Khaydarkhanova Z.B., Khunkarsultanov S.B. The experience of using delamanid in the Chechen Republic. *Tuberkuljoz i bolezni ljogkih.* 2019;97(12):62-63. Russian. (Лорсанов С.М., Хайдарханова З.Б., Хункарсултанов С.Б. Опыт применения деламанида в Чеченской Республике. Туберкулез и болезни лёгких. 2019;97(12):62-63.) DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-12-62-63
  56. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250441>. Accessed January 30, 2021.
  57. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Alffenaar J.W., Caminero J.A. Faster for less: the new 'shorter' regimen for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2016;48:1503-1507. DOI: 10.1183/13993003.01249-2016
  58. Van Deun A., Maug A., Salim A., Das P., Sarker M., Daru P., et al. Short, highly effective, and inexpensive standardised, treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:684-692. DOI: 10.1164/rccm.201001-0077OC
  59. Aung K.J., Van Deun A., Declercq E., Sarker M.R., Das P.K., Hossain M.A., et al. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. *Int J Tubercul Lung Dis.* 2014;18:1180-1187. DOI: 10.5588/ijtld.14.0100
  60. Ahmad Khan F., Salim M.A.H., du Cros P., Casas E.C., Khamraev A., Sikhondze W., et al. Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. *Eur Respir J.* 2017;50:1700061. DOI: 10.1183/13993003.00061-2017
  61. Combs D.L., O'Brien R.J., Geiter L.J. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med.* 1990;112(6):397-406. DOI: 10.7326/0003-4819-76-3-112-6-397
  62. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care 2017, update, (WHO/HTM/TB/2017.05). 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/>

- handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf?sequence=1. Accessed January 30, 2021.
63. WorldHealthOrganization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed January 30, 2021.
  64. The Evaluation of a Standard Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients With MDR-TB (STREAM). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290>. Accessed January 30, 2021.
  65. Moodley R., Godec T.R., STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev.* 2016;25(139):29-35. DOI: 10.1183/16000617.0080-2015
  66. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814
  67. Mok J., Kang H., Hwang S.H., Park J.S., Kang B., Lee T., et al. Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(2):503-508. DOI: 10.1093/jac/dkx373
  68. Wirth D., Dass R., Hettle R. Cost-effectiveness of adding novel or group 5 interventions to a background regimen for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *BMC Health Serv Res.* 2017;17(1):182. DOI: 10.1186/s12913-017-2118-2
  69. Colvin C., De Silva G., Garfin C., Alva S., Cloutier S., Gavoioia D., et al. Quality of TB services assessment: The unique contribution of patient and provider perspectives in identifying and addressing gaps in the quality of TB services. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019;:100117. DOI: 10.1016/J.JCTUBE.2019.100117
  70. Khan U., Hueriga H., Khan A.J., Mitnick C.D., Hewison C., Varaine F., et al. The endTB observational study protocol: treatment of MDR-TB with bedaquiline or delamanid containing regimens. *BMC Infect Dis.* 2019;19(733). DOI: 10.1186/s12879-019-4378-4
  71. World Health Organization. WHO best-practice statement on the off-label use of bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/HTM/TB/2017.20). 2017. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258941/WHO-HTM-TB-2017.20-eng.pdf?sequence=1>. Accessed January 30, 2021.
  72. Evaluating Newly Approved Drugs in Combination Regimens for Multidrug-Resistant TB With Fluoroquinolone Resistance (endTB-Q) (endTB-Q). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03896685*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896685>. Accessed January 30, 2021.
  73. Skryagina A.M., Solodovnikova V.V., Klimuk D.A., Vetushko D.A., Yakubenyia O.N., Zhurkin D.A. Preliminary treatment results of patients with XDR- and preXDR-TB using new anti-tuberculosis drugs. Achievements of medical science in Belarus. 2019. Heading 76.29.53. Russian. (Скрягина Е.М., Солодовникова В.В., Климуk Д.А., Ветушко Д.А., Якубеня О.Н., Журкин Д.А. Предварительные результаты лечения пациентов с ШЛУ- и преШЛУ-ТБ с использованием новых противотуберкулезных лекарственных средств. Достижения медицинской науки Беларуси. 2019. Рубрика 76.29.53.)
  74. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1>. Accessed January 30, 2021.
  75. Call to action: Accelerate access to DR-TB drugs. Available at: <http://www.tbonline.info/posts/2015/3/17/call-action-accelerate-access-dr-tb-drugs-1>. Accessed January 30, 2021.
  76. DR-TB Scale-up Treatment Action Team (STAT). Available at: <http://drtb-stat.org/wp-content/uploads/2015/10/TermsOfReference.pdf>. Accessed January 30, 2021.
  77. Cumulative programmatic use of bedaquiline and delamanid. Available at: <http://drtb-stat.org/wp-content/uploads/2020/04/DR-TB-STAT-March-2020-Global-Summary.pdf>. Accessed January 30, 2021.
  78. Wolfson L.J., Walker A., Hettle R., Lu X., Kambili C., Murungi A., Knerer G. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120763. DOI: 10.1371/journal.pone.0120763
  79. Veziris N., Bernard C., Guglielmetti L., Le Du D., Marigot-Outtandy D., Jaspard M., et al. Rapid emergence of Mycobacterium tuberculosis bedaquiline resistance: lessons not to repeat past errors. *Eur Respir J.* 2017;49(3):1601719. DOI: 10.1183 / 13993003.01719-2016
  80. World Health Organization. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) (WHO/CDS/TB/2000.279). 2000. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66368/WHO\\_CDS\\_TB\\_2000.279.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66368/WHO_CDS_TB_2000.279.pdf?sequence=1). Accessed January 30, 2021.
  81. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382(10):893-902. DOI: 10.1056/NEJMoa1901814
  82. World Health Organization. Rapid communication: key changes to treatment of multidrug-resistant tuberculosis (WHO/CDS/TB/2018.18). 2018. Available at: [www.who.int/tb/publications/2018/rapid\\_communications\\_MDR/en/](http://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/). Accessed October 12, 2020.
  83. Migliori G.B., Global Tuberculosis Network (GTN). Evolution of programmatic definitions used in tuberculosis prevention and care. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):1787-1789. DOI: 10.1093/cid/ciy990
  84. Centis R., Sotgiu G., Migliori G.B. Delamanid: does it have a role in tuberculosis treatment? *Lancet Respir Med.* 2019;7(3):193-195. DOI: 10.1016/s2213-2600(18)30455-7
  85. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis and its drug-resistant forms. Order of the ministry of health of the Republic of Belarus. Available at: [www.rnccpf.by/ru/organizacionno-metodicheskaya-rabota/normativno-pravovye-akty-po-službe.html?start=10](http://www.rnccpf.by/ru/organizacionno-metodicheskaya-rabota/normativno-pravovye-akty-po-službe.html?start=10).

- Russian. (Клиническое руководство по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм (Приказ МЗ РБ от 30.05.2017 г. № 601). )
86. Tuberculosis in adults. Clinical guidelines. 2020. Available at: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-tuberkulez-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/>. Accessed January 30, 2021. Russian. (Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Доступно по адресу: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-tuberkulez-u-vzroslykh-utv-minzdravom-rossii/>. Ссылка активна на 30 января 2021 г.).
87. The list of vital and essential medicines for medical use in the Russian Federation for 2020. Approved by the order of the Government of the Russian Federation October 12, 2019 No 2406-p. Available at: <http://government.ru/docs/38100>. Accessed January 30, 2021. Russian. (Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в РФ на 2020 год. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 г. N 2406-р. Доступно по адресу: <http://government.ru/docs/38100>. Ссылка активна на 30 января 2021 г.).
88. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 (WHO/CDS/TB/2019.15). 2020 Available at: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). Accessed May 29, 2020.
89. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z., Hayrapetyan A., Jonckheere S., Khaidarkhanova Z., et al. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(10):1746-1748. DOI: 10.3201/eid2310.170468
90. Kuksa L., Barkane L., Hittel N., Gupta R. Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens. *Eur Respir J.* 2017;50:2-5. DOI: 10.1183/13993003.01105-2017